

Механізми формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку

Літвінов В. А., Федотов В. П.

Запорізькій державний медичний університет

Мета: Встановити механізми формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку (АП) з урахуванням результатів біохімічних, функціональних досліджень. **Матеріали і методи.** Дослідження проводилися у 30 хворих на АП за допомогою системи «Кардіолаб», апарата добового моніторування артеріального тиску, а також біохімічних тестів. **Результати і уstatкування.** У хворих на АП, які тривало приймають з лікувальною метою глюкокортикостероїдні препарати, виявлено зниження рівня загального білка, збільшення білірубину, зміна активності ферментів АлАТ і АсАТ, збільшення показників ЛПНЩ і тригліцеридов. За допомогою комплексу «Кардіолаб», у досліджених хворих виявлено дисбаланс варіабельності серцевого ритму, що свідчить про патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії. При вивченні добового моніторування артеріального тиску у хворих на АП, що тривало приймають глюкокортикостероїди, встановлено збільшення кількості хворих з недостатнім нічним зниженням артеріального тиску, а також хворих груп «*non dippers*» і «*night peakers*». **Висновки.** Встановлено деякі особливості формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на АП, особливо ураження серцево-судинної, нервової систем, а також біохімічних показників. Це вимагає розробки нових методик проведення терапії з метою профілактики ускладнень тривалої терапії глюкокортикостероїдними препаратами, зниження смертності таких хворих.

Ключові слова: пухирчатка, чоловіки, жінки, ускладнення, кортикостероїди, патогенез, біохімія, вегетативна нервова система, артеріальний тиск.

Актуальність теми. Акантолітична пухирчатка – тяжкий системний дерматоз, який, за даними літератури, становить близько 1 % у структурі дерматологічної патології; основною патоморфологічною ознакою акантолітичної пухирчатки є акантоліз [1, 7]. Хоча частка акантолітичної пухирчатки у структурі дерматологічної патології складає 0,6 на 100 тис. населення у рік, тяжкість перебігу захворювання та його результат визначають актуальність подальшого вивчення патогенезу дерматозу та пошуку нових ефективних методів терапії. Етіологія істинної пухирчатки досі залишається нез'ясованою. Патогенез захворювання реалізується у розвитку аутоагресії, спрямованої проти [2, 8]:

- міжклітинної субстанції;
- білків демосом;
- клітин шипуватого шару епідермісу;
- багатошарового плоского епітелію слизових оболонок різної локалізації.

До введення у терапію акантолітичної пухирчатки глюкокортикостероїдних гормонів, смертність при цьому захворюванні складала 100 %; використання сучасних методів лікування глюкокортикостероїдами дозволило знизити

смертність таких хворих [3, 5]. Однак кортикостероїди мають побічну дію, яка порушує роботу багатьох органів і систем організму:

- надниркова недостатність;
- остеопороз;
- стероїдний діабет;
- виразка шлунка;
- піодермія;
- катаракта, глаукома;
- кортикостероїдна міопатія.

Особливо гостро стоїть питання про негативну дію на серцево-судинну систему:

- порушення вуглецевого, ліпідного обміну;
- гіперкоагуляція,
- артеріальна гіпертензія, –

які сприяють передчасному розвитку атеросклеротичних процесів і ішемічній хворобі серця, а також порушенню серцевого ритму внаслідок зменшення калію у сироватці крові; це на сучасний період і являється основною причиною смертності хворих на АП [4, 6]. Різні комбіновані методики загальноприйнятої коригуючої терапії були запропоновані 40-50 років тому і не завжди дозволяють знизити кількість ускладнень і летальних випадків [9]. Враховуючи всі ці аспекти

ти, необхідно розширити перелік діагностичних процедур з подальшим доповненням у програми лікування препаратів коригуючої терапії, які б дозволили знизити ризик очікуваних ускладнень серцево-судинної системи та смертності.

Мета дослідження – установити механізми формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку з урахуванням результатів біохімічних і функціональних досліджень.

Матеріали і методи досліджень. Під спостереженням перебувало 30 хворих на акантолітичну пухирчатку (серед них 4 чоловіків і 26 жінок); 60 % хворих були на повторному лікуванні і 40 % – з вперше виставленим діагнозом (який був підтверджений клінічними і лабораторними методами). На момент спостереження більшість (43 %) хворих були у віці 61-70 років.

У досліджених хворих на акантолітичну пухирчатку вивчали:

- показники артеріального тиску – за даними його добового моніторування;
- дані варіабельності серцевого ритму (BCP) – з використанням програмно-діагностичної системи «Кардіолаб»;
- результати біохімічного дослідження.

Усім пацієнтам, у залежності від віку і супутньої патології, призначалась адекватна добова доза 50-60 мг преднізолону, $\frac{2}{3}$ якої пацієнти отримували у ранкові години (у відповідності з фізіологічним циклом секреції гормонів кори надниркових залоз). Після одержання виразного терапевтичного ефекту (відсутність свіжих пухирів, епітелізація ерозивних ділянок), на 15-18 день знижували добову дозу преднізолону на 5-10 мг кожні 5-7 днів, а у подальшому – на 2,5-5 мг кожні 7-10 днів – до підтримуючої дози 10-15 мг на добу. Встановлена пряма залежність між тяжкістю клінічних проявів, тривалістю перебігу процесу, дозами і тривалістю лікування кортикостероїдами і фоновою патологією. Серед фонової патології у хворих на АП виявлені

- серцево-судинні захворювання – у 54 % хворих;
- шлунково-кишкові захворювання – у 35 %;
- цукровий діабет II типу – у 11 %.

Результати та їх обговорення. Для вивчення особливостей порушень деяких патогенетич-

них механізмів формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку, були проведені функціональні та лабораторні дослідження.

Як видно із результатів проведеного біохімічного дослідження (Табл. 1), у хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди, на відміну від здорових осіб, порушення виявились значно більш показні, а саме:

- зниження рівня загального білка – у 57 % хворих;
- збільшення загального білірубину – у 20 %;
- зміни активності ферментів АлАТ та АсАТ – у 47 % хворих.

Таблиця 1 - Біохімічні показники у хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди

Показники (норма)	Хворі на акантолітичну пухирчатку (n=30)	Контрольна група практично здорові люди (n=20)
Загальний білок (65-83 г/л)	62,6±2,4*	74,3±4,8
Альбумін (38-54 г/л)	37,6±3,5	43,2±4,2
Глобулін (20-30 г/л)	21,1±2,6	24,4±3,2
Глюкоза (3-6 ммоль/л)	6,6±1,8*	5,2±0,4
Білірубін загальний (8,5-25-5 мкмоль/л)	19,3±2,4	16,7±1,4
Тимолова проба (0-4 Sh)	0,9±0,4	0,8±0,4
АлАТ (3-42 Од/л)	43,2±3,4*	24,5±2,3
АсАТ (8-37 Од/л)	38,3±3,2*	17,3±3,6
Холестерин (3,9-6,2 ммоль/л)	6,4±0,2*	4,5±0,3
Холестерин ЛПВЩ (1,04-1,55 мкмоль/л)	1,2±0,4	1,3±0,4
Холестерин ЛПНЩ (0-2,59 мкмоль/л)	4,8±0,4*	2,5±0,2
Тригліцериди (0-1,7 ммоль/л)	1,9±0,1*	1,3±0,2

ПРИМІТКИ: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

У цих хворих також було виявлено зміни у ліпідному обміні, зокрема показники холестерину ЛПНЩ були достовірно ($p < 0,05$) вищими майже у 97 % хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди. Рівень тригліцеридів також був підвищений у 53 % хворих.

З метою аналізу хвильової структури ритму серця та показників динаміки серцевого ритму у обстежених, використовували систему кардіографії «Cardiolab». Фактично, з використанням цієї методики, ми досліджували стан вегетативної регуляції серцевої діяльності. У більшості хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди, встановлено порушення центральних механізмів регуляції з дисбалансом ВНС у бік переважання симпатичної ланки, які проявлялися достовірними ($p < 0,05$) змінами показників.

Як видно з Табл. 2, у хворих виявлено дисбаланс основних параметрів нейрогуморальної регуляції у вигляді змін загальної потужності основних часових та спектральних показників.

Таблиця 2 - Показники варіабельності серцевого ритму (BCP) у хворих на акантолітичну пухирчатку які приймають кортикостероїди

Показник	Розмірність	Хворі на акантолітичну пухирчатку ($n=30$)	Контрольна група практично здорові люди ($n=20$)
<i>SDNN</i>	мс ²	32,4±2,4*	54,6±3,7
<i>TP</i>	мс ²	1423,4±211,6*	2634,2±424,6
<i>VLF</i>	1	310,4±212,5*	769,4±264,6
<i>LF</i>	мс ²	298,2±124,5*	598,4±121,3
<i>HF</i>	мс ²	453,7±254,2*	1022,4±258,5
<i>LF/HF</i>	%	2,24±0,12*	1,52±0,16

ПРИМІТКИ: * – $p < 0,05$ при порівнянні з групою контролю.

Аналізуючи показник *SDNN* та загальної потужності (*TP*), виявлено, що середнє значення у хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди, було достовірно ($p < 0,05$) нижчим порівняно з групою контролю. У досліджених хворих, які приймають кортикостероїди, було достовірно нижчими, порівняно з контрольною групою, значення:

- показника потужності спектру впливу гуморальних систем (*VLF*);
- маркера активності симпатичного відділу ВНС – показника потужності спектра низькочастотних коливань (*LF*)
- показника потужності спектра високочастотних коливань (*HF*), – що вказує на зміни парасимпатичної регуляції у досліджених хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди.

Достовірне ($p < 0,05$) підвищення показника вегетативного балансу *LF/HF*, порівняно з контрольною групою, відзначали в усіх досліджених хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди.

Виявлено, що дисбаланс між показниками основної групи досліджених хворих, які приймають кортикостероїди, та контрольною групою був статистично достовірним ($p < 0,05$); це свідчило про значні патологічні зміни вегетативного балансу у бік симпатикотонії, які треба враховувати при виборі тактики лікування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку.

Також проводили біфункціональне добове моніторування (артеріальний тиск + ЕКГ) з використанням системи *Cardio Tens* («Meditech», Угорщина). За допомогою комп'ютерної програми виконали програмування (ініціалізацію) реєстратора. З метою оцінювання результатів моніторування артеріального тиску здійснили дослідження розрахунку середніх величин:

- систолічного артеріального тиску;
- діастолічного артеріального тиску;
- середнього артеріального тиску;
- частоти пульсу.

Як видно з Табл. 3, серед хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймали кортикостероїди, виявили підвищення ($p < 0,05$):

- показника САТ – у ($73 \pm 0,5$) % осіб;
- показника ДАТ – у ($93 \pm 1,2$) % осіб.

Встановили статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення групи пацієнтів із недостатнім

Таблиця 3 - Добовий профіль артеріального тиску по САТ та ДАТ у досліджених хворих

Показники	Хворі на акантолітичну пухирчатку, ($n=30$)		Група порівняння ($n=10$)	
	абс.	%	абс.	%
Добовий профіль артеріального тиску по САТ				
« <i>dippers</i> »	8	27	9	90
« <i>non dippers</i> »	16	53	0	0
« <i>night peakers</i> »	6	20	0	0
« <i>over dippers</i> »	0	0	1	10
Добовий профіль артеріального тиску по ДАТ				
« <i>dippers</i> »	2	7	10	100
« <i>non dippers</i> »	16	53	0	0
« <i>night peakers</i> »	12	40	0	0
« <i>over dippers</i> »	0	0	0	0

нічним зниженням артеріального тиску (група «*non dippers*») по САТ – 53 % (у групі порівняння 10 % – $p < 0,05$).

По діастолічному артеріальному тиску, як видно з табл. 3, поряд із збільшенням кількості хворих групи «*non dippers*», спостерігали значне збільшення ($p < 0,05$) групи «*night peakers*» – 40 % (у групі порівняння 10 % – $p < 0,05$).

Отже, враховуючи дані добового моніторингу хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймають кортикостероїди, необхідно акцентувати увагу на статистично значущому збільшенні кількості хворих:

- групи «*non dippers*» (з недостатнім нічним зниженням артеріального тиску) – по САТ;

- групи «*non dippers*» і групи «*night peakers*» – по ДАТ.

Це викликає необхідність у більш детальному вивченні механізмів формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку та додаткових обстежень.

Таким чином, нам вдалося встановити деякі особливості формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії у хворих на акантолітичну пухирчатку, особливо ураження серцево-судинної, нервової системи, а також біохімічних показників. Це потребує розробки нових методик проведення терапії з метою профілактики ускладнень довготривалої терапії глюкокортикостероїдами, знизити смертність цих хворих.

Висновки

1. У досліджених хворих на акантолітичну пухирчатку встановлено виразні порушення біохімічних показників, особливо холестерину, тригліцеридів, АсАТ, АлАТ, які обумовлені довготривалим використанням з терапевтичною метою глюкокортикостероїдної терапії.

2. У хворих на акантолітичну пухирчатку, які приймали терапевтичні дози глюкокортикосте-

роїдних препаратів, виявлено вегетативну дис-tonію з явищами симпатикотонії.

3. Добовий моніторинг артеріального тиску у цих хворих виявив виразні порушення цих показників, що дозволило виявити деякі особливості формування ускладнень глюкокортикостероїдної терапії та вказати на необхідність додаткових обстежень.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Дерматология, венерология: Пособие* / Ред. В. И. Степаненко. – К.: КИМ, 2012. – С. 300-319.
2. *Гистопатология и клиническая характеристика дерматозов* / Г. С. Цераидис, В. П. Федотов, А. Д. Дюдун, В. А. Туманский. – Днепропетровск-Харьков-Запорожье, 2004. – С. 234-260.
3. *К патогенезу вульгарной пузырчатки и эксфолиативного хейлита* / А. Л. Машкиллейсон, С. А. Кутин, Р. И. Залкиев и др. // VII Всесоюзный съезд дерматовенерологов: Тезисы докл. – М., 1979. – 4.2. – С. 346-347.
4. *Машкиллейсон Н. А.* Обострение течения истинной пузырчатки после приема левамизола // Вестн. дерматол. - 1980. – № 10. – С. 46-48.
5. *Immune complexes in pemphigus and bullous pemphigoid* / A. R. Ahmed, R. L. Moy, D. Chia et al // *Dermatologica*. – 1983. – Vol. 166. – P. 175-180.
6. *Aloi F. G., Depaoli M. A., Bedello P. G.* Pemphig spongiotico eosinofilo // *G. Ital. Dermatol. E Veneriol.* – 1984. – No 6. – P. 381-385.
7. *Amagai M. et al.* Autoantibodies against a novel epithelial cadherin in pemphigus vulgaris, a disease of cell adhesion II // *Cell*. – 1991. – Vol. 67, No 5. – P. 69-77.
8. *Amagai M. et al.* Autoantibodies against the aminoterminal cadherin-like binding domain of pemphigus vulgaris antigen are pathogenic // *J. Clin. Invest.* – 1992. – Vol. 90, No 3. – P. 919-926.
9. *Amagai M.* Towards a better understanding of pemphigus autoimmunity // *Brit. J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 143. – Iss. 2. – P. 237-239.

МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ

Литвинов В. А., Федотов В. П.

Запорожский государственный медицинский университет

Цель: Установить механизмы формирования осложнений глюкокортикостероидной терапии у больных акантолитической пузырчаткой (АП) с учётом результатов биохимических, функциональных исследований. **Материалы и методы.** Исследования проводились у 30 больных АП с помощью системы «Кардиолаб», аппарата суточного мониторирования артериального давления, а также биохимических тестов. **Результаты и оборудование.** У больных АП, которые длительно принимают с лечебной целью глюкокортикоидные препараты, выявлено снижение уровня общего белка, увеличение билирубина, изменение активности ферментов АлАТ и АсАТ, увеличение показателей ЛПНШ и триглицеридов. С помощью комплекса «Кардиолаб», у исследованных больных выявлен дисбаланс variability сердечного ритма, что свидетельствует о патологических изменениях вегетативного баланса в сторону симпатикотонии. При изучении суточного мониторирования артериального давления у больных АП, длительно принимающих глюкокортикостероиды, установлено увеличение количества больных с недостаточным ночным снижением артериального давления, а также больных групп «*non dippers*» и «*night peakers*». **Выводы.** Установлены некоторые особенности формирования осложнений глюкокортикостероидной терапии у больных АП, особенно поражение сердечно-сосудистой, нервной систем, а также биохимических показателей. Это требует разработки новых методик проведения терапии с целью профилактики осложнений длительной терапии глюкокортикостероидными препаратами, снижения смертности таких больных.

Ключевые слова: пузырчатка, мужчины, женщины, осложнения, кортикостероиды, патогенез, биохимия, вегетативная нервная система, артериальное давление.

THE MECHANISMS OF FORMING COMPLICATIONS OF CORTICOSTEROID THERAPY IN PATIENTS WITH ACANOLITYC PEMPHIGUS

Litvinov V. A., Fedotov V. P.

Zaporizhzhya State Medical University

Objective: To establish mechanisms of forming complications of corticosteroid therapy in patients with acantholytic pemphigus (AP) taking into account the results of biochemical, functional investigations. **Materials and Methods.** 30 patients with AP were examined by "Cardiolab" system – an instrument of daily blood pressure monitoring, and also by biochemical tests. **Results and Equipment.** Patients with AP using corticosteroids for prolonged period of time revealed decrease in total protein level, increased bilirubin, changes in the activity of ALT and AST, increased LPLG and triglycerides. The imbalance of heart rate variability was fixed by "Cardiolab" system that indicated the pathological changes of vegetative balance towards the sympathicotonia. The increased quantity of patients with insufficient nocturnal decrease of blood pressure, as well as patients of «non dippers» and «night peakers» groups was established by means of daily blood pressure monitoring in patients with AP having been using corticosteroids during prolonged period of time. **Conclusions.** Some peculiarities of forming complications of corticosteroid therapy in patients with AP (especially the affection of cardiovascular, nervous systems, as well as biochemical parameters) were ascertained. This requires the investigation of new therapeutic methods for prevention of complications of prolonged therapy by corticosteroids and reduction of mortality rate of those patients.

Keywords: pemphigus, men, women, complications, corticosteroids, pathogenesis, biochemistry, vegetative nervous system, blood pressure.

Литвинов Владимир Анатольевич – аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

Федотов Валерий Павлович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии и косметологии с циклом эстетической медицины ФПО ЗГМУ.

ad900@ua.fm